

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-521551

(P2001-521551A)

(43) 公表日 平成13年11月6日 (2001.11.6)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/192

9/00

9/00

9/06

9/06

9/08

9/08

9/107

9/107

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-545851  
 (86) (22) 出願日 平成10年3月24日 (1998.3.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成11年9月24日 (1999.9.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 98/05591  
 (87) 国際公開番号 WO 98/42340  
 (87) 国際公開日 平成10年10月1日 (1998.10.1)  
 (31) 優先権主張番号 60/035, 604  
 (32) 優先日 平成9年3月24日 (1997.3.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ガルデルマ リサーチ アンド デヴェロ  
 ップメント エス エヌ セ  
 フランス国 06560 ヴァルボンヌ ソフ  
 ィア-アンティボリス ルート デ ルシ  
 オール 635  
 (72) 発明者 ブファール, マグナス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92075  
 ソラナ ビーチ エヌ リオス アヴェ  
 ニュ 605  
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インスリン非依存性糖尿病の治療のためのレチノイド関連分子

(57) 【要約】

前脂肪細胞 (preadipocyte) の脂肪細胞への分化を誘導する、9-cisレチノイン酸に構造上関連する特定のレチノイド化合物を用いて、N I D D M 患者または N I D D M を引き起こす実質的な危険性のある患者において、インスリン非依存性糖尿病 (N I D D M) を治療および/または予防する方法が記載されている。これらの化合物は、単独もしくはチアゾリジンジオンのような他の抗糖尿病誘発性剤と組み合わせて投与されてもよい。

## 【特許請求の範囲】

1. 予防または治療に有効な量の、  
6-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ）ニコチン酸；  
4-（3-エチル-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ）安息香酸；  
4-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ）安息香酸；  
4-（3-イソプロピル-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ）安息香酸；  
4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ）安息香酸；  
4-（3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ）安息香酸；  
4-（3-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ）安息香酸；  
3-メチル-4-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ）安息香酸；  
3-メチル-4-（3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ）安息香酸；または  
薬学的に許容できる上記化合物の塩からなる群から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む、  
N I D D M患者またはN I D D Mを引き起こす実質的な危険性のある患者における、インスリン非依存性糖尿病（N I D D M）の治療および／または予防方法。
2. 少なくとも一つの別の抗糖尿病誘発性剤を投与することをさらに含む、請求項1記載の方法。
3. 前記別の抗糖尿病誘発性剤がチアゾリジンジオンである、請求項2記載の方法。

4. 化合物が、シグリタゾン、エングリタゾン、ビオグリタゾン、(5-[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル)-2,4-チアゾリジンジオン) およびトログリタゾンからなる群から選択される、請求項3記載の方法。
5. 化合物が、全身的、経腸的、非経口的、局所的または経眼的に投与される、請求項1記載の方法。
6. 化合物が経口投与される、請求項1記載の方法。
7. 化合物が、錠剤、ゼラチンカプセル、糖衣錠剤、シロップ剤、エリキシル剤、溶剤、粉剤、顆粒剤、エマルジョン、ミクロスフェア、ナノスフェア、調節された放出を提供する脂質小胞またはポリマー性小胞、軟膏剤、クリーム、乳剤、ポマード、粉剤、軟膏、含浸パッド、ゲル、スプレー、ローションおよび懸濁剤からなる群から選択された薬学的に許容できる形態に含まれる、請求項1記載の方法。
8. 化合物が、体重に対して約0.01mg/kgから100mg/kgの投薬量で、1日当たり1から3回の割合で毎日投与される、請求項1記載の方法。
9. 遺伝的および/または他の危険因子のために、NIDDMを引き起こす実質的な危険性のある患者に投与される、請求項1記載の方法。
10. 患者が、再発性II型糖尿病を引き起こす危険性を有する、請求項9記載の方法。
11. 化合物が注射によって投与される、請求項1記載の方法。
12. (i) 6-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ)ニコチン酸;  
4-(3-エチル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸;  
4-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ)安息香酸;  
4-(3-イソプロピル-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸;

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ)安息香酸；

4-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸；

4-(3-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ)安息香酸；

3-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ)安息香酸；

3-メチル-4-(3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ)安息香酸；または  
薬学的に許容できる上記化合物の塩からなる群から選択された少なくとも一つの  
レチノイド関連化合物；

(ii) 少なくとも一つのチアゾリジンジオン化合物；および

(iii) 薬学的に許容できるキャリアまたは賦形剤の組み合わせを含む、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の治療および／または予防のために用いられる組成物。

13. チアゾリジンジオン化合物が、シグリタゾン、エングリタゾン、ピオグリタゾン、（5-[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル)-2, 4-チアゾリジンジオン）およびトログリタゾンからなる群から選択される、請求項12記載の組成物。

14. 経口投与に用いられる請求項12記載の組成物。

15. 錠剤、ゼラチンカプセル、糖衣錠剤、シロップ剤、エリキシル剤、溶剤、粉剤、顆粒剤、エマルジョン、ミクロスフェア、ナノスフェア、調節された放出を提供する脂質小胞またはポリマー性小胞、軟膏剤、クリーム、乳剤、ポマード、粉剤、軟膏、含浸パッド、ゲル、スプレー、ローションおよび懸濁剤からなる群から選択された形態である、請求項14記載の組成物。

**【発明の詳細な説明】**

## インスリン非依存性糖尿病の治療のためのレチノイド関連分子

## 発明の属する技術分野

本発明は、9-cisレチノイン酸に構造上関連する特定のレチノイド関連化合物が、前脂肪細胞(preadipocyte)の脂肪細胞への分化を効果的に促進することの知見に関する。これらの化合物、およびそれを含有する組成物は、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)の治療および／または予防に使用することができる。

## 発明の背景

約100人に3人が糖尿病を患っている。その大半、すなわち米国で糖尿病と診断された約600万人中の約90-95%が、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)またはII型糖尿病を有する。

NIDDMは、インスリン耐性、およびインスリンの分泌および作用に関連する異常によって特徴付けされる。特に、NIDDMは、末梢組織におけるインスリン耐性の結果(骨格筋および脂肪組織)である高血糖症によって特徴付けされ、それは、インスリンが刺激したグルコースの取り込み／利用がそこで鈍るために生じ；かつ、肝臓においては、グルコース放出のインスリン抑制が不十分であるために生じる。インスリンの作用におけるこのような障害は、空腹時血中グルコースの増大およびグルコース不耐症の進行に重要な役割を演じる。

現在、NIDDM治療および予防の方法は、食事と運動を含む(NIDDMとインスリン耐性は肥満症と強力に関連しているため)。また、血中グルコースレベルを調節するための低血糖薬の経口投与も、NIDDMを治療するための別の手段である。このような低血糖剤は、インスリンとスルホニル尿素含有製剤を含む。しかしながら、これらの治療は、特に、高インスリン血症に至る命を脅かし得る低血糖症の発症といった重大な不利益をもたらしてしまう。低血糖症は糖尿病の主な死因である心臓血管疾患の危険性の増大と関連するので、この方法には

問題がある。それゆえ、循環インスリン濃度を増大させない糖尿病の治療方法を提供することは、高い利益をもたらす。

近年、新規のクラスの合成剤、チアゾリジンジオン(thiazolidinediones) (TZD) が同定され、この薬剤はインスリン耐性の患者におけるインスリンに対する感度を増大することが示された。チアゾリジンジオンは、インスリン耐性を改善し、非常に高い投与量で投与した場合であっても、低血糖症を引き起こすことなく、血漿グルコースおよびインスリン（上昇した）を正常化する。TZDインスリン増感剤、例えば、シグリタゾン(ciglitazone)、エングリタゾン(englitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、BRL 49653 (5-[(4-(2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)-エトキシ]フェニル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオン) およびトログリタゾン(troglitazone)は、肝のグルコース放出のインスリン媒介抑制、並びに、インスリンにより刺激されたグルコース取り込みおよび脂肪組織による利用を増強する。また、TZDは、増大したインスリン応答に寄与する、グルコース輸送体（例えばGlut 4）の発現を変化させることが報告されている。

特定のTZDメンバーであるトログリタゾンは、第三相臨床試験においてNIDDMに対して有効であることが最近報告された (Nolanら, N. Engl. J. Med., 331:1188-1193, 1994)。有効な抗糖尿病剤としてのTZDの能力は、脂質生成作用、すなわち前脂肪細胞を脂肪細胞に分化させる能力と密接に適合する (HarrisとKletzien, Mol. Pharmacol., 45:439-445, 1994; Wilsonら, J. Med. Chem., 39:665-668, 1996)。また、TZDは、筋原性細胞を脂肪様細胞に変換することが報告された (Teboulら, J. Biol. Chem., 270:28183-28187, 1995)。

分子レベルで、TZDは、核レセプターPPAR $\gamma$ のレギュレーターとして機能することが示され (Lehmannら, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995)、これは脂質生成において重要な役割を演じることが知られている (SpiegelmanとFlier, Cell, 87:377-389, 1996; TontonozとSpiegelman, Cell, 79:1147-1156, 1994)。しかしながら、NIDDMにおいてTZDがインスリン感度を増大する正確な細胞メカニズムは完全には理解されていない。さらに、TZDの主要な問題はインビボにおける毒性の副作用である。

最近、PCT出願WO 97/10819 (本願の優先日より後の1997年



3月27日に公開)は、あるタイプのレチノイド、すなわちRXRアゴニストが、単独もしくはチアゾリジンジオン化合物のようなPPAR $\gamma$ アゴニストと組み合わせ投与された場合に、NIDDMを治療するために使用できることを開示した。しかしながら、本発明の特定のレチノイドについては記載されていない。

#### 発明の簡単な説明

本発明は、典型的なレチノイド活性を示さない特定のレチノイド関連分子が治療上用いられ得ることの知見に関する。これらの化合物は、通常のレチノイドとは異なり、F9奇形癌細胞またはP12多能性奇形癌細胞の分化を誘導する能力が低減されているか、またはこの能力が欠如している。しかしながら、これらの化合物は、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を強く誘導し得る。この特性は、これらの分子がインビボでよく寛容されるという事実、すなわち典型的なレチノイド毒性を示さないという事実と併せて、これらの分子をNIDDMの治療および／または予防における使用によく適したものとする。

#### 図面の簡単な説明

図1は、種々の濃度における、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導する本発明に係る種々のレチノイドの能力を比較したものである。

図2は、7日間にわたる前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導する本発明に係る種々のレチノイドの能力を比較したものである。

#### 発明の目的

本発明の目的は、NIDDMを治療および／または予防するための新規かつ改善された方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、NIDDMの治療および／または予防のために、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導する、9-cisレチノイン酸に構造上関連する特定のレチノイド関連分子を用いることである。

本発明の他の目的は、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導する、9-cisレチノイン酸に構造上関連する少なくとも一つのレチノイド関連分子と、少なくとも一つのチアゾリジンジオン(TZD)化合物との組み合わせを含む、NIDDMの治療または予防のために用いられる新規組成物を提供することである。

## 発明の詳細な説明

本発明は、典型的なレチノイド活性を示さず、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導する能力を示す、特定のレチノイド型分子を見出したことに基づく。また、これらの分子は、インビボにおいて不利な副作用を示さない。この脂質生成作用により、これらの化合物、および異性体または薬学的に許容できるこれらの塩がN I D D Mの治療または予防によく適したものとされる。特に、これらの化合物は、T Z Dと同様に、その脂質生成活性に基づいて効果的な抗糖尿病誘発作用を示す。しかしながら、T Z Dとは異なり、これらのレチノイド化合物は、典型的なレチノイド毒性を示さず、また、動物においてよく寛容されることが証明されているので、インビボ投与において毒性の副作用を示さない。

ここに報告されているレチノイド様分子は、現在許可されている1995年4月26日に出願された米国シリアル番号08/429,0096に開示されている。この出願は、これらの合成方法についてさらに記述している。

特に、以下のレチノイド化合物が、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を効果的に誘導することが驚くべきことに見出された：

6-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ)ニコチン酸（実施例においてC1と称される）（化合物1）；

4-(3-エチル-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸（実施例においてC2と称される）（化合物2）；

4-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルチオ)安息香酸（実施例においてC3と称される）（化合物3）；4-(3-イソプロピル-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸（化合物4）；

4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ)安息香酸（化合物5）；

4-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)安息香酸（化合物6）；

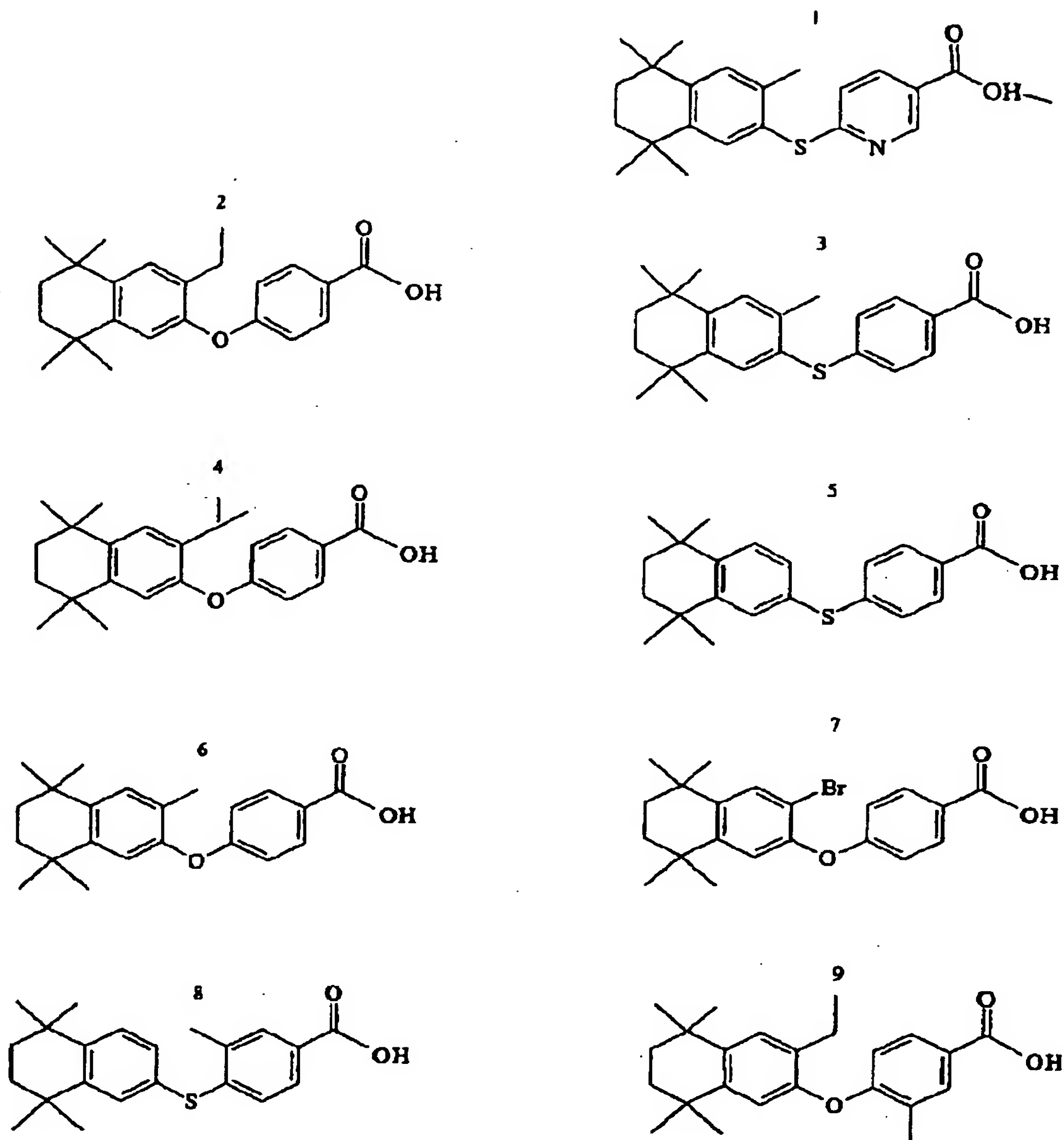


4- (3-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ) 安息香酸 (化合物7) ;

3-メチル-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルチオ) 安息香酸 (化合物8) ; および

3-メチル-4- (3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチルオキシ) 安息香酸 (化合物9) 。

化合物1-9に同定された上記レチノイド関連分子の構造を、次の頁に記載する。



上述したように、そして、以下の実施例に示すように、これらの化合物は脂質生成を効果的に促進する。それゆえ、これらの化合物または異性体または薬学的に許容できるこれらの塩を、N I D D Mの治療および／または予防のために用いてもよい。

N I D D Mを治療および／または予防するために本発明の化合物を用いる場合には、治療または予防に有効な量の少なくとも一つの本発明に係る化合物を含む治療／予防用組成物が、N I D D M患者もしくははその発症の危険性を有する患者に投与される。

係る薬用／治療用組成物は、薬学的に許容することができ、所定の組成物について選択された投与形式に適合した賦形剤、キャリアーまたは希釈剤、および、治療または予防学的に有効な量の少なくとも一つの本発明に係る化合物、または薬学的に許容される塩またはそれらの異性体を含む。

本発明に係る化合物の投与は、例えば、全身的、経腸的、非経口的、局所的または経眼的な、適切なあらゆる方法によって行うことができる。しかしながら、一般的には経口投与が行われる。

経腸的投与では、医薬／薬学組成物は、錠剤、ゼラチンカプセル、糖衣錠剤、シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤、溶剤、粉剤、顆粒剤、エマルジョン、ミクロスフェアまたはナノスフェア、あるいは放出を調節する脂質小胞またはポリマー性小胞の形態であってもよい。非経口投与では、組成物は、灌流または注射用の溶剤または懸濁剤の形態であってもよい。

本発明に係る化合物は、一般に、体重に対して約0.1 mg/kgから100 mg/kgの日々の投薬量で、1日当たり1から3回の割合で投与される。

局所的投与では、本発明に係る化合物に基づいた薬学的組成物は、軟膏剤、クリーム、乳剤、ポマード(pommades)、粉剤、軟膏、含浸パッド、溶剤、ゲル、スプレー、ローションまたは懸濁剤の形態で提供されてもよい。これらは、ミクロスフェアまたはナノスフェア、あるいは放出を調節する脂質小胞またはポリマー性小胞またはポリマー性パッチおよびヒドロゲルの形態で提供されてもよい。局所的適用のためのこれらの組成物は、さらに、無水形態または水性形態のいずれかで提供されてもよい。経眼的な投与では、主に点眼剤とされる。

局所的または経眼的適用のための前記組成物は、本発明に係る少なくとも一つの化合物またはその塩を、組成物全体の重量に対して好ましくは0.001重量%から5重量%の範囲の濃度で含む。

本発明に係る薬学組成物は、さらに、不活性または薬力学的に活性な添加物を含んでもよい。特に、本発明に係る組成物は、NIDDmの治療または予防に適した他の薬剤を含んでもよい。

好ましい実施態様では、本発明の治療／予防用組成物は、シグリタゾン、エン

グリタゾン、ピオグリタゾン、BRL 49653（5-[[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]2-4-チアゾリジンジオン) およびトログリタゾンのような少なくとも一つのチアゾリジンジオン化合物と組み合わせて、本発明に係る少なくとも一つのレチノイド化合物を含む。これらの脂質生成剤の組み合わせは、脂質生成活性に対し、少なくとも加法的かつ潜在的に共同的な効果を付与する。また、本発明の治療または予防用組成物は、糖尿病の治療または予防に使用できる他の薬剤をさらに含んでもよい。

上述した本発明のレチノイド化合物は、好ましくは、既にNIDDMと診断された患者、すなわち、活動性の疾患の症状を示す患者を治療するために用いられる。しかしながら、本発明の別の重要な適用は、例えば、遺伝的および／または他の危険因子のために、糖尿病を引き起こす実質的な危険性のある人においてNIDDMの予防のために本発明のレチノイド化合物を使用することを含む。このような危険因子としては、例えば、肥満、および膵臓移植を含む。また、これらの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩が、初期症状、すなわち症状発現前のNIDDMの徴候を示す人を治療するために用いられてもよい。NIDDMの初期の徴候を示す人またはNIDDMを引き起こす実質的な危険性のある人を調べる方法は、糖尿病の分野において知られており、グルコースレベルを測定することを含む。

本発明およびその利点をさらに例証するために、以下に特定の実施例を挙げるが、これらは単なる例証であって、限定ではないと解する。

#### 実施例 1

##### 脂質生成活性における異なる濃度の本発明の化合物の効果

3T3-L1前脂肪細胞(ATCC)を、24ウェル組織培養プレートにおいて、DMEMおよび10%子ウシ血清中にウェル当たり $5 \times 10^4$ 細胞となるように播種した。密集化から二日後、10%の胎児ウシ血清を含むDMEM中の本発明に係る種々の化合物並びに適切な対照化合物の添加によって、分化が誘導された。培地および化合物は3日ごとに交換された。細胞を密集化から7日後に固定し、細胞質における脂質小滴の蓄積をオイルレッドO染色によって調べた。

対照細胞（賦形剤）を含む全ての細胞を、同じ量のジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて、0.2%の最終的な溶媒濃度を越えないレベルで処理した。

オール-*trans* RA（*t*RA）および9-*cis* RA（9*c*RA）を、対照化合物として用いた。

オイルレッドO染色：密集化から7日後に、細胞をPBSで2回洗浄し、10%のホルマリンで固定し、PBSで再び洗浄した。次いで、細胞を、60%のオイルレッドO溶液で30分間染色した。細胞を、水でそれぞれ15分間ずつ2回洗浄した。オイルレッドO貯蔵溶液を、100mlのイソプロパノールに溶けた0.5gのオイルレッドOから調製し、濾過後に、60%オイルレッドO溶液となるようにPBSに希釈した。

これらの実験結果は図1に記載されている。これらの結果は、本発明に係る化合物が、前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導したことを立証する。対照的に、対照化合物は、同様の活性を示さなかった。さらに、この結果は、このような分化が濃度依存形式で誘導されたことを示す。

## 実施例2

### 本発明の化合物の脂肪生成に与える経時的効果

3T3-L1前脂肪細胞（ATCC）を、24ウェル組織培養プレートにおいて、DMEMおよび10%子ウシ血清中にウェル当たり $5 \times 10^4$ 細胞となるように播種した。密集化から二日後、10%の胎児ウシ血清を含むDMEM中の本発明に係る種々の化合物の添加によって、分化が誘導された（0日目）。培地および化合物は3日ごとに交換した。細胞を表示の日に固定し、実施例1で説明した

ように処理した。

対照細胞（賦形剤）を含む全ての細胞を、同じ量のジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて、0.2%の最終的な溶媒濃度を越えないように処理した。

分化の正の対照として、細胞を、1ml当たり10 $\mu$ gのインスリンと1 $\mu$ Mのデキサメタゾン（Ins/Dex）を用いて処理した。1 $\mu$ Mのオール-*trans* RA（*t*RA）および2 $\mu$ Mの9-*cis* RA（9*c*RA）を、さらに別の対照

として用いた。

C1、C2およびC3は、1  $\mu$ Mの終濃度で用いられた。

これらの実験結果は、図2に記載されている。これらの結果は、本発明に係る化合物が、時間依存形式で前脂肪細胞の脂肪細胞への分化を誘導することを示す。対照的に、対照化合物、インスリン、デキサメタゾン、オール-*trans* RAおよび9-*cis* RAは、同様の活性を示さなかった。

それゆえ、得られた結果は、本発明の化合物が、時間および濃度依存形式で脂質生成を効果的に誘導することを実証している。従って、これらの化合物は、処置を必要とする患者における、NIDDMの治療および／または予防に効果的な治療および／または予防薬を提供する。



【図1】

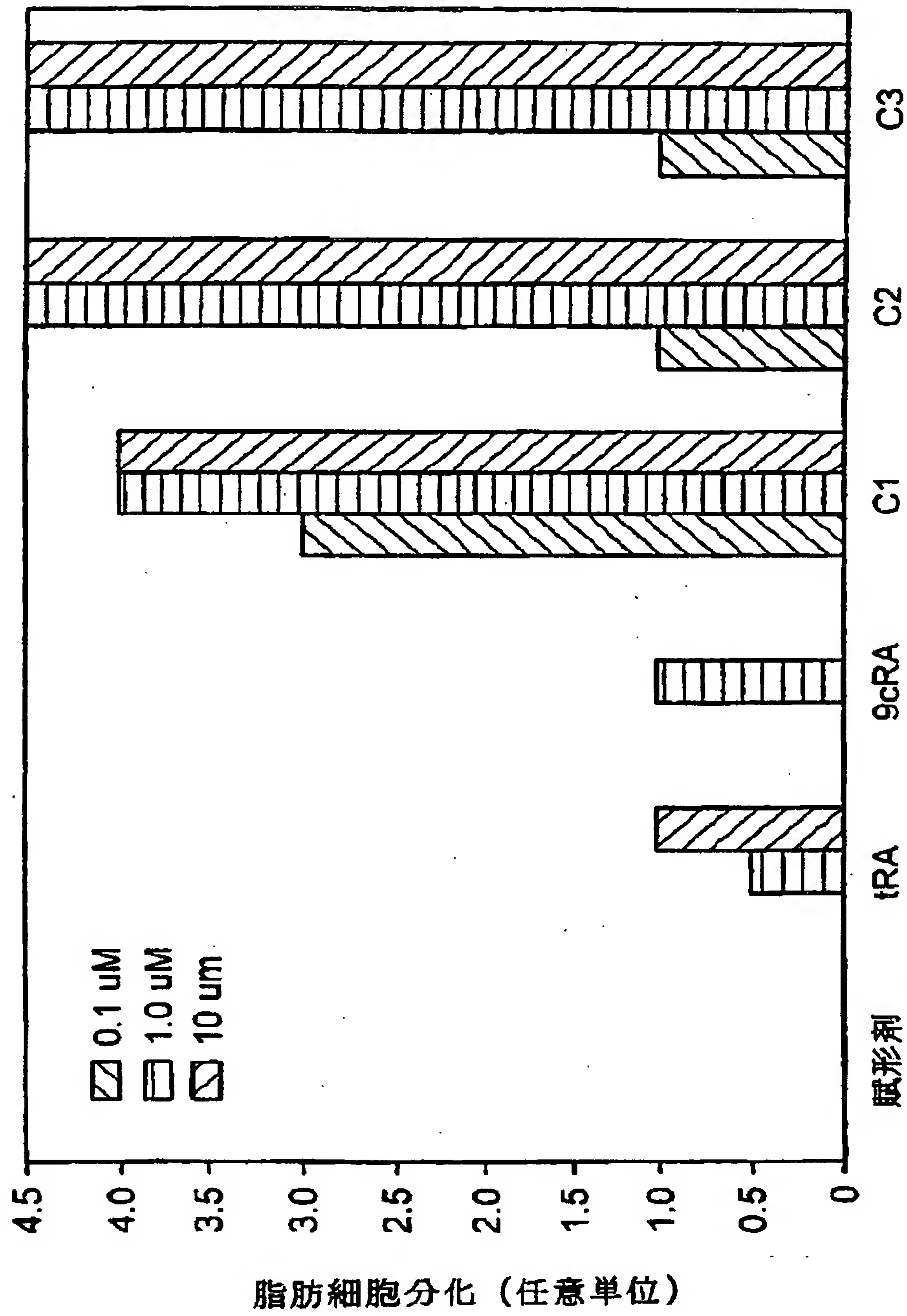


FIG. 1

【図2】

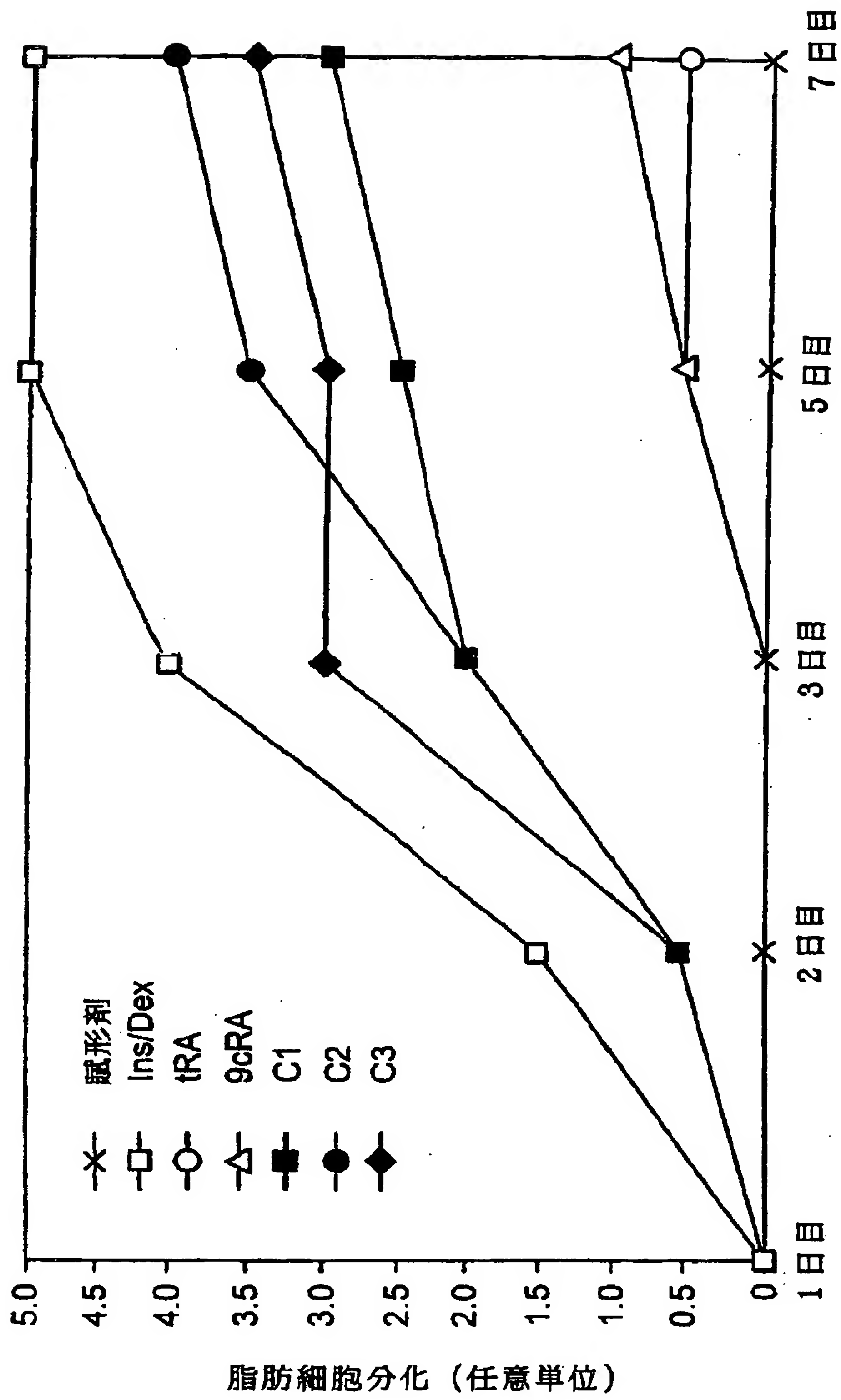


FIG. 2

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/05591

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : A61K 31/44, 31/19 US CL : 514/356, 570 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/356, 570 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,560,908 A (SATO et al.) 01 October 1996.	1-15
A	US 5,478,852 A (OLEFSKY et al.) 26 December 1995.	1-15
A	US 5,470,879 A (SAUVAIRE et al.) 28 November 1995.	1-15
A	US 5,444,086 A (MALAMAS) 22 August 1995.	1-15
A	US 5,124,360 A (LARNER et al.) 23 June 1992.	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents. *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 APRIL 1998		Date of mailing of the international search report 08 JUL 1998
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer RAYMOND J. HENLEY III Telephone No. (703) 308-1235

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/12	A 6 1 K	9/12
	9/20		9/20
	9/48		9/48
	9/70		9/70
	31/425		31/425
	31/455		31/455
	45/06		45/06
A 6 1 P	3/10	A 6 1 P	3/10
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72) 発明者	ラーンハルト, ヴァルデマー アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122 サン ディエゴ チャーマント ドライ ヴ 7215 アpartment 934		
(72) 発明者	ファニョル, アンドレア アメリカ合衆国 カリフォルニア 92075 ソラナ ビーチ スティーヴンス アヴ ェニュー #3316 873		



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/44, 31/19</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 98/42340</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 1 October 1998 (01.10.98)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US98/05591 <b>(22) International Filing Date:</b> 24 March 1998 (24.03.98) <b>(30) Priority Data:</b> 60/035,604 24 March 1997 (24.03.97) US <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia-Antipolis, F-06560 Valbonne (FR). <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> PFAHL, Magnus [DE/US]; 605 N. Rios Avenue, Solana Beach, CA 92075 (US). LERNHARDT, Waldemar [DE/US]; Apartment 934, 7215 Charmant Drive, San Diego, CA 92122 (US). FANJOL, Andrea [AR/US]; 873 Stevens Avenue #3316, Solana Beach, CA 92075 (US). <b>(74) Agents:</b> STEPNO, Norman, H. et al.; Burns, Doane, Swecker & Mathis, L.L.P., P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).		<b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i>
<b>(54) Title:</b> RETINOID RELATED MOLECULES FOR THE TREATMENT OF NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS		
<b>(57) Abstract</b>  Methods for treating and/or preventing non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in subjects having or at substantial risk of developing NIDDM, using specific retinoid compounds that are structurally related to 9-cis retinoid acid which induce the differentiation of preadipocytes into adipocytes, are provided. These compounds may be administered alone or in combination with other anti-diabetogenic agents such as thiazolidinediones.		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**